

10/50208

Rec'd PCT/PTO 19 JAN 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 juillet 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/055942 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : C08L 5/14,
C09D 105/14, C08J 5/18, A61K 9/48

(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 84, rue
d'Amsterdam, F-75440 Paris cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/04565

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
26 décembre 2002 (26.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/16951 27 décembre 2001 (27.12.2001) FR
02/13235 23 octobre 2002 (23.10.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
ULICE [FR/FR]; Le Marais, F-63200 Riom (FR).
PIERRE FABRE SANTE [FR/FR]; 45, place Abel
Gance, F-92100 Boulogne Billancourt (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
requies

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BASQUIN,
Serge [FR/FR]; 82, avenue Raymond Naves, F-31500
Toulouse (FR). DARASSE, Fabien [FR/FR]; 14, rue des
Pavillons, F-81000 Albi (FR). DESPRE, Denis [FR/FR];
5, boulevard de la Liberté, F-63200 Riom (FR). MES-
SAGER, Arnaud [FR/FR]; 2, rue Daurat, F-63200 Riom
(FR).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

BEST AVAILABLE COPY

(54) Title: HETEROXYLAN FILM-FORMING COMPOSITION FOR MAKING CAPSULES AND RESULTING CAPSULES

A1 (54) Titre : COMPOSITION FILMOGENE D'HETEROXYLANES POUR LA FABRICATION DE CAPSULES ET CAPSULES
AINSI OBTENUES

WO 03/055942 A1 (57) Abstract: The invention concerns a heteroxylan composition for preparing capsules or tablets, in particular soft capsules or
hard tablets. The invention concerns a film-forming composition for making hard or soft capsules, comprising: at least a heteroxylan
compound; at least a softening agent; and at least a gelling agent. The invention also concerns a film obtained from said composition.
The invention further concerns capsules obtained from said composition or said film.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à une composition à base d'hétéroxylyanes pour la préparation de capsules ou de
gélules, en particulier des capsules molles ou des gélules dures. Cette invention concerne une composition filmogène pour la fabri-
cation de capsules dures ou molles, comprenant : au moins un composé du type hétéroxylyane, au moins un agent plastifiant et au
moins un gélifiant. La présente invention concerne également un film obtenu à partir de cette composition. La présente invention
concerne en outre des capsules obtenues à partir de ladite composition ou dudit film.

COMPOSITION FILMOGENE D'HETEROXYLANES POUR LA FABRICATION DE CAPSULES ET CAPSULES AINSI OBTENUES

Le domaine de la présente invention concerne de façon générale les compositions
5 filmogènes. De façon plus particulière, la présente invention se rapporte à une composition
à base d'hétéroxylandes pour la préparation de capsules.

Par capsules, nous entendons les capsules dures ou molles, qui sont des dispositifs
largement utilisés de nos jours pour contenir des produits pharmaceutiques,
10 phytothérapeutiques ou encore alimentaires.

Les capsules dures pharmaceutiques, généralement oblongues, sont classifiées
comme formes de dosage solides (BOWMAN & OFNER, 2002) destinées essentiellement
à l'ingestion de doses unitaires de principes actifs solides par opposition avec les capsules
molles utilisées pour les médicaments liquides et semi-solides.

15 Les capsules permettent également de conserver des produits, dont le goût et/ou
l'odeur peuvent s'avérer désagréables.

La préparation de capsules dures est traditionnellement réalisée à base de gélatine
animale, à laquelle peuvent être ajoutés des additifs tels que des plastifiants, colorants,
conservateurs...

20 La préparation de ces dispositifs à base de gélatine est décrite dans
"Pharmacotechnie Industrielle" (Rosetto, 1998, Ed. IMT).

Or, depuis l'apparition de problèmes de santé publique liés à l'épidémie
d'Encéphalite Spongiforme Bovine (ESB) et à la découverte de son vecteur dans les tissus
animaux qui sont traditionnellement utilisés pour isoler la gélatine, la communauté
25 scientifique et les industriels du domaine technique ont pris conscience du risque
découlant de l'utilisation de la gélatine d'origine animale, dans des produits destinés à être
ingérés.

La mise à jour d'un produit capable de se substituer à la gélatine est donc devenue
un axe de recherche important pour de nombreuses sociétés du domaine technique.

30

Des substituts de la gélatine ont donc été envisagés tels que les amidons: par un
procédé d'extrusion on arrive à produire industriellement des capsules d'amidon (Targit®
Technologies, VILIVALAM et al., 2000).

35 Un brevet a également été déposé proposant la fabrication de capsules dures à
partir de κ -Carraghénane comme filmogène principal, associé à une diversité d'autres
hydrocolloïdes tels que la gomme gellane et des mannanes (US-B-6,214,376) mais cette
formule n'a pas encore d'avenir industriel.

Des recherches ont également été menées pour développer des films dont la formulation repose sur des éthers de cellulose et qui présentent les mêmes propriétés mécaniques et barrières aux gaz et aux lipides que les films de gélatine (KAMPER & FENNEMA, 1985).

En effet, la cellulose native, extraite majoritairement des parois cellulaires végétales, est insoluble dans l'eau du fait d'une trop forte quantité de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du polymère et d'un haut degré de cristallinité qui limite sa solvation.

Par contre, en introduisant le long de la chaîne des substitués qui interfèrent avec la formation des unités cristallines, il est alors possible de solvater ce polymère: ceci est réalisé par éthérification.

Ainsi par réaction de la cellulose avec une solution de soude puis avec du chlorure de méthyle, de l'oxyde de propylène ou du monochloroacétate de sodium, on produit la méthylcellulose (MC), l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), l'hydroxypropyl cellulose (HPC) et la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC).

Ces composés permettent dès lors de produire des films transparents, flexibles mais solides, solubles dans l'eau et résistants aux huiles et graisses (NISPEROS-CARRIEDO, 1994).

De ces dérivés de cellulose, l'HPMC tout particulièrement est utilisé comme substitut de la gélatine dans les applications de capsules dures pharmaceutiques.

Utilisée industriellement comme gélifiant unique (EP-A-0 056 825) ou associée à des carraghénanes (EP-A-0 592 130, EP-A-1 029 539), elle permet d'obtenir des capsules de mêmes propriétés que les capsules de gélatine sauf pour les vitesses de dissolution, plus faibles.

Cependant, si ces capsules sont intéressantes, techniquement et commercialement elles présentent toujours un défaut: en tant que dérivés chimiques, des interactions sont envisageables avec certains composés actifs que peuvent renfermer les capsules. Le principe de précaution voudrait donc qu'on évite leur utilisation dans le domaine alimentaire.

Les industries pharmaceutiques et agroalimentaires sont donc toujours dans l'attente de capsules dans lesquelles la gélatine a été substituée par un ou des constituants d'origine végétale, qui n'entraînent aucun risque pour le consommateur, dont la fabrication

n'entraîne pas de surcoût rédhibitoire par rapport aux capsules à base de gélatine, et qui possède des propriétés mécaniques et de dissolution du même ordre que ces dernières.

Il est donc du mérite de la demanderesse d'avoir mis en évidence que l'utilisation des hétéroxylanes, en particulier d'arabinoxylanes, comme constituants filmogènes dans une composition pour la fabrication de capsules dures ou molles, pouvait constituer un nouveau débouché et une alternative intéressante à l'utilisation des composés susvisés, notamment en terme d'innocuité, de coût de fabrication, de qualité des films obtenus.

Il s'avère que les hétéroxylanes sont présents en grande quantité dans les sons de maïs (partie périphérique des grains de maïs), sous-produits de l'industrie semoulière, mais on les trouve également en quantité significative dans les sons de seigle et de riz. La majorité de ces sons de maïs est actuellement destinée à l'alimentation animale, et une très faible quantité est utilisée comme source de fibre alimentaire. Les sons de maïs sont constitués principalement de cellulose (10 à 20 %) et d'hétéroxylanes (40 à 50 %). De forts rendements d'extraction (jusqu'à 90 %) des hétéroxylanes contenus dans le son de maïs, peuvent être obtenus sans diminution apparente de la masse moléculaire du polymère.

Les hétéroxylanes sont des polysaccharides végétaux, localisés dans les parois cellulaires (polysaccharides pariétaux) et appartenant au groupe des hémicelluloses. Ce sont les polysaccharides pariétaux non cellulosiques les plus abondants. Ils comprennent un squelette linéaire de xylopyranoses liés en β -1,4 substitués par des chaînes latérales, de nature et de nombre variable. La liaison glycolique de type β -1,4 assure à la chaîne une conformation relativement étendue. La conformation en hélice du xylane β -1,4 est plus flexible que celle de la cellulose, malgré une similitude du xylose et du glucose, car elle n'est stabilisée que par une seule liaison hydrogène alors qu'il en existe deux dans le cas de la cellulose. Cette liaison s'établit entre l'hydrogène du groupement hydroxyle en position 3 d'un résidu xylose, et l'oxygène en position 5 du suivant. Lorsque les xyloses sont substitués, ils le sont sur leur oxygène en position 3 et plus rarement sur leur oxygène en position 2. La nature des chaînes latérales, leur proportion et leur mode de branchement sur le squelette xylose, sont des éléments structuraux qui diffèrent d'un hétéroxylane à l'autre.

Dans les hétéroxylanes provenant de sons de maïs, le xylose constitue environ la moitié des oses présentés, l'arabinose environ le tiers, d'où leur appellation d'arabinoxylanes. Le galactose, l'acide glucuronique et l'acide férulique en sont les autres constituants. La masse moléculaire des hétéroxylanes varie entre 100 000 et 250 000 g/mol, cette variabilité s'expliquant notamment par des différences intervenues dans le mode d'extraction utilisé ou, dans la méthode d'analyse utilisée afin de déterminer les sucres composants l'hétéroxylane analysé. Leur degré de polymérisation est donc compris entre 700 et 1800.

Les hétéroxylyanes sont généralement extraits en milieu alcalin; selon les variantes du procédé d'extraction des hétéroxylyanes, trois grandes catégories d'hétéroxylyanes peuvent être obtenues, à savoir les hétéroxylyanes de grade C, B ou A, correspondant respectivement à des produits non purifiés, moyennement purifiés et très purifiés.

5

Un premier objectif de la présente invention est alors de fournir une composition destinée à former un film mis en œuvre pour la fabrication de capsules, utilisables dans le domaine pharmaceutique, phytothérapeutique ou encore alimentaire.

Un deuxième objectif de l'invention est de fournir un film d'un aspect visuel le meilleur possible, susceptible d'être moulé et destiné à être utilisé pour la fabrication de capsules.

Un troisième objectif de l'invention est d'obtenir des capsules à partir de la présente composition ou du présent film.

Ces objectifs parmi d'autres sont atteints par la présente invention, qui concerne une composition filmogène pour la fabrication de capsules, comprenant :

- au moins un composé du type hétéroxylyane,
- au moins un agent plastifiant et
- au moins un gélifiant.

Préférentiellement, une telle composition est destinée à la réalisation de capsules dures.

De façon remarquable, l'hétéroxylyane utilisé dans cette composition est l'arabinoxylane.

Avantageusement, l'agent plastifiant de préférence est choisi dans le groupe des composés (poly)hydroxylés et plus préférentiellement dans le groupe constitué par le glycérol, le sorbitol, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, le maltitol, la triacétine ou leurs mélanges.

Avantageusement, ce gélifiant, préférentiellement d'origine végétale, est sélectionné dans le groupe comprenant les carraghénanes (κ et ι carraghénanes), la gomme gellane, les pectines ou leurs mélanges.

Selon une variante préférée, la composition base sèche comprend :

- entre 60 et 99 % en poids d'arabinoxylane,
- entre 5 et 40 % en poids de plastifiant et
- entre 0,1 et 20 % en poids de gélifiant.

De façon encore plus avantageuse, la composition comprend en outre au moins un agent de charge. Cet agent de charge est pris dans le groupe comprenant les glucides, tels que le saccharose, le fructose, l'amidon, la cellulose, les maltodextrines, les farines céréalières et non céréalières, les charges minérales telles que les sels de calcium, de

sodium ou de potassium ou leurs mélanges. Un tel agent de charge peut avantageusement être une maltodextrine présentant une valeur de Dextrose Equivalent de 5 à 40.

Plus préférentiellement, l'agent de charge est contenu dans la composition dans une proportion comprise entre 0 et 70 % en poids sec.

5 De façon remarquable, l'arabinoxylane est préférentiellement extrait de sons de maïs, de seigle, de riz ou de leurs mélanges.

Selon une autre variante avantageuse, la composition selon l'invention comprend en outre un additif ou un mélange d'additifs choisis parmi :

- 10
- les colorants, notamment choisis dans le groupe constitué par l'oxyde de titane, l'oxyde de fer, le bleu patenté, le jaune de quinoléine, le jaune orangé S, le rouge de cochenille A ou la chlorophylline complexe cuivrique,
 - les antioxydants tels que l'acide ascorbique, le tocophérol, le butylhydroxyanisol (BHA) ou le butylhydroxytoluène (BHT).

15 Ainsi, la composition comprend :

- entre 0 et 3 % en poids sec de colorant et/ou,
- entre 0 et 3 % en poids sec d'antioxydant.

20 De façon remarquable, la composition se présente sous forme de solution, de préférence aqueuse.

Selon cette caractéristique remarquable, la composition comprend de 25 à 80 % en poids d'eau.

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation de la composition susvisée pour la réalisation d'un film.

25 Un autre objet de l'invention concerne un film obtenu à partir de la composition ou selon l'utilisation d'une telle composition.

Selon une caractéristique remarquable, ce film présente les propriétés mécaniques suivantes :

- 30
- une résistance à la rupture comprise entre 30 et 250 N,
 - une élasticité comprise entre 20 et 120 N.s⁻¹,
 - une déformation comprise entre 2 et 20 %.

Encore un autre objet de l'invention concerne une capsule obtenue à partir d'une composition ou d'un film selon l'invention.

35 Ces capsules peuvent être des capsules dures ou molles.

Avantageusement, des capsules molles d'hétéroxylanes sont réalisées à partir d'une composition comportant une quantité importante de plastifiant et très peu ou pas de gélifiant. Une telle capsule comporte par exemple :

- entre 60 et 99 % en poids sec d'au moins un hétéroxylane,
- entre 5 et 40 % en poids sec d'au moins un plastifiant,
- entre 0,1 et 20 % en poids sec d'au moins un gélifiant,
- entre 0 et 70 % d'au moins un agent de charge.

5 Les capsules ainsi obtenues présente une humidité finale comprise entre 5 et 18 %.

Des capsules dures d'hétéroxylanes sont quant à elles, réalisées à partir d'une composition comportant au contraire peu de plastifiant et généralement plus de gélifiant. Ainsi, une capsule dure peut comporter :

- 10
- entre 20 et 90 % en poids sec d'au moins un hétéroxylane,
 - entre 10 et 30 % en poids sec d'au moins un plastifiant,
 - entre 5 et 20 % en poids sec d'au moins un gélifiant,
 - entre 0 et 70 % en poids sec d'au moins un agent de charge.

15 Les capsules ainsi obtenues présente également une humidité finale comprise entre 5 et 18 %.

Le procédé utilisé pour la réalisation de ces capsules est choisi parmi les procédés connus de l'homme du métier et habituellement utilisés.

20 L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples nullement limitatifs qui suivent, en référence aux dessins dans lesquels :

La **figure 1** représente la courbe d'écoulement d'une solution de trempe à base de gélatine, à 30 % de matière sèche.

25 La **figure 2** représente la courbe d'écoulement d'une solution de trempe obtenue à partir de capsules de gélatine dé-formulées, à 30 % de matière sèche.

La **figure 3** représente la courbe d'écoulement d'une solution de trempe obtenue à partir de capsules d'HPMC dé-formulées, à 30 % de matière sèche.

La **figure 4** représente la courbe d'écoulement d'une solution de trempe à base d'HPMC, à 35 % de matière sèche.

30 La **figure 5** représente la courbe d'écoulement d'une solution de trempe à base d'arabinoxylane à 32,5 % de matière sèche.

La **figure 6** représente la courbe d'écoulement d'une solution de trempe à base d'arabinoxylane à 32 % de matière sèche.

35 La **figure 7** représente les mesures des températures de gélification de différentes solutions de trempe.

La **figure 8** représente les mesures des temps de gélification de différentes solutions de trempe.

La figure 9 représente les profils de gélification d'une solution de trempe à base d'arabinoxylane à 32,5 % de matière sèche.

La figure 10 représente les profils de gélification d'une solution de trempe à base d'arabinoxylane à 32 % de matière sèche

5 La figure 11 représente les profils de gélification d'une solution de trempe obtenue à partir de capsules de gélatine dé-formulées, à 30 % de matière sèche.

La figure 12 représente les profils de gélification d'une solution de trempe à base de gélatine, à 30 % de matière sèche.

10 La figure 13 représente les profils de gélification d'une solution de trempe obtenue à partir de capsules d'HPMC dé-formulées, à 30 % de matière sèche.

La figure 14 représente les profils de gélification d'une solution de trempe à base d'HPMC, à 13 % de matière sèche.

EXEMPLES :

15

Exemple 1 : Composition pondérale d'hétéroxylyanes isolés à partir de son de maïs

L'extraction des hétéroxylyanes est effectuée selon le protocole décrit par *Chanliaud et al. (Journal of cereal Science, 21, pp. 195-203, 1995)*. Des variantes ont été introduites afin d'obtenir un procédé exploitable industriellement et permettre l'accès aux différents grades d'hétéroxylyanes (hétéroxylyanes de grade "A", "B" ou "C").

20

1) Préparation des hétéroxylyanes de grade "C"

Les hétéroxylyanes de sons de maïs sont extraits en milieu alcalin (pH : 11-12), avec de la chaux ($\text{Ca}(\text{OH})_2$ à saturation, potasse 1,5 M) et à haute température (d'environ 90°C à environ 100°C pendant deux heures). Une séparation solide/liquide permet de séparer la solution riche en hétéroxylyanes, d'un mélange notamment composé de cellulose, de protéines et de glucides. La solution est neutralisée par ajout d'acide, et de préférence d'acide sulfurique ou d'acide chlorhydrique.

25

On obtient ainsi un extrait liquide d'hétéroxylyanes de grade "C", que l'on peut concentrer afin d'obtenir un extrait sec d'environ 15%. L'extrait ainsi obtenu peut ensuite être séché, de préférence par atomisation, afin d'obtenir une poudre d'hétéroxylyanes de grade "C", contenant d'environ 55 % à environ 70 % en poids d'hétéroxylyanes de grade "C", ainsi qu'une forte quantité de sel (d'environ 10% à environ 20%) et d'autres molécules telles que des polyphénols, des tanins susceptibles de colorer les hétéroxylyanes.

30

35

2) Préparation des hétéroxylyanes de grade "B"

L'extrait liquide d'hétéroxylyanes de grade "C" tel qu'obtenu ci-dessus, à l'issue des étapes d'extraction alcaline, de séparation solide/liquide et de neutralisation, est soumis à

une étape de déminéralisation, par ultrafiltration afin d'obtenir un extrait liquide d'hétéroxyanes de grade "B", contenant un taux de sel inférieur à 3 %.

L'extrait liquide d'hétéroxyanes de grade "B" ainsi obtenu ou retentât d'ultrafiltration est ensuite concentré afin d'obtenir un extrait d'hétéroxyanes de grade "B" contenant environ 15 % d'hétéroxyanes en poids de matière sèche. L'extrait ainsi obtenu peut ensuite être séché, de préférence par atomisation, afin d'obtenir une poudre d'hétéroxyanes de grade "B", contenant environ 71 % à environ 80 % d'hétéroxyanes, ladite poudre étant légèrement colorée et contenant toujours des polyphénols.

10 3) Préparation des hétéroxyanes de grade "A"

L'extrait liquide d'hétéroxyanes de grade "B" contenant un taux de sel inférieur à 3 %, obtenu tel que décrit ci-dessus à l'issue des étapes d'extraction alcaline, de séparation solide/liquide, de neutralisation et de déminéralisation par ultrafiltration, est ensuite purifié par dessalage et décoloration, dans le but d'éliminer respectivement les sédiments présents dans l'extrait d'hétéroxyanes de grade "B" et sa couleur brun clair liée majoritairement à la présence de polyphénols.

Ainsi après l'étape de déminéralisation, les hétéroxyanes sont purifiés par précipitation dans l'éthanol ou par passages successifs sur différentes résines échangeuses d'ions et/ou résine d'adsorption.

20 D'autres voies de décoloration existent, notamment par utilisation d'oxydant puissant de type peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Le procédé retenu pour la mise à disposition d'hétéroxyanes destinés aux marchés agroalimentaires n'utilise pas ce type d'agent, mais utilise des voies respectant le consommateur et l'environnement.

L'extrait d'hétéroxyanes obtenu à l'issue de l'étape de purification est séché, de préférence par atomisation, afin d'obtenir une poudre d'hétéroxyanes de grade "A", présentant une teneur en hétéroxyanes de grade "A" supérieure à 81 %. Les hétéroxyanes de grade "A", blancs et neutres, correspondent à des produits très purifiés.

Les composés formant les hétéroxyanes purifiés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1

Composés	% en poids
Arabinose	26,4
Xylose	45,7
Galactose	7,5
Acide glucuronique	5,8
Glucose	2
Amidon	1,1
Protéines	2,4
Minéraux	3,7
Autres	5,4

Parmi ces hétéroxylyanes de grade "A", les arabinoxylanes (AX) sont ceux qui ont
5 été utilisés pour réaliser la composition filmogène et les capsules selon l'invention. Ces
AX de grade "A" ont une masse molaire de 250 000 g/mole.

Il peut être également envisagé d'utiliser des arabinoxylanes de grade "H". Ces
arabinoxylanes sont obtenus à partir d'arabinoxylanes de grade "A" par hydrolyse
enzymatique à l'aide d'hémicellulases, en particulier de xylanases. Ces arabinoxylanes ont
10 une masse molaire de l'ordre de 100 000 g/mole.

Exemple 2 : Choix des capsules témoins

La stratégie de formulation des témoins mise en œuvre, repose à la fois sur:

- la dé-formulation des capsules du commerce, c'est à dire leur dissolution dans des
proportions définies, permettant d'obtenir une solution de trempe proche de celle
15 utilisée industriellement. Il s'agit des capsules de gélatine et d'HPMC distribuées par
CAPSUGEL ;
- la formulation de capsules utilisant des ingrédients du commerce, agréés par la
pharmacopée, en accord avec les proportions indiquées dans la bibliographie.

20

Exemple 3 : Matériels et méthodes

3.1 Préparation de la solution de trempe

Par solution de trempe, nous entendons la solution dans laquelle plongent les
supports pour la formation des capsules.

25

3.1.1 Matériel utilisé

La solution est préparée :

- ▶ dans un bécher en acier inoxydable (diamètre (\varnothing)=7,5 cm) + couvercle (boîte de Pétri en pyrex \varnothing =8 cm)
- ▶ sous agitation magnétique (0-1300 rpm) par un barreau aimanté
- ▶ en bain-marie thermostaté.

5

3.1.2 Mélange des ingrédients

Dans le cas des déformulations, aucun problème ne se pose : les capsules sont simplement dissoutes dans une quantité d'eau donnée.

10 Dans le cas des formulations de capsules, particulièrement les plus complexes, l'ordre d'incorporation des ingrédients composant la matière sèche est important.

En effet, on trouve des affinités différentes des ingrédients pour l'eau; or l'hydratation d'un ingrédient fortement hydrophile risque de se faire au détriment de celle d'un ingrédient moins hydrophile introduit en solution avant lui : les molécules moins hydrophiles tendent alors à se rapprocher, ce qui induit une mauvaise homogénéité du mélange, voire la formation de grumeaux.

15 De plus, un gélifiant ne pourra pas s'hydrater au maximum si d'autres ingrédients sont déjà entrés en interaction avec l'eau, ce qui aura des répercussions sur le réseau gélifié au refroidissement et donc sur la force de gel.

- ▶ Les ingrédients doivent donc de préférence être introduits en solution dans l'ordre de leur affinité pour l'eau. En l'occurrence, il s'agit de solubiliser:
 - 1) le gélifiant,
 - 2) le filmogène,
 - 3) l'agent de charge.

25

- ▶ Le glycérol, utilisé comme plastifiant est sous forme liquide. Soluble dans l'eau, il est donc incorporé au préalable de l'introduction de toute matière sèche en poudre dans l'eau (sauf dans le cas de la gomme gellane).

30

• *Solubilisation de la matière sèche*

Pour permettre une bonne hydratation et solubilisation des ingrédients introduits sous forme de poudre, il faut leur accorder une période dite de maturation en phase avec le procédé industriel.

35

Les ingrédients doivent en effet subir une hydratation préalable à leur solubilisation, sur le même principe que celui cité plus haut: si un autre ingrédient est

incorporé immédiatement après, la phase d'hydratation est perturbée, ce qui entraîne des conséquences sur la solubilisation.

On laisse donc ces ingrédients un à un se solubiliser pendant un laps de temps qui suit leur introduction en solution.

5

- ***Compensation de l'eau évaporée***

Le couvercle couvrant le bécher ne suffit pas à empêcher toute évaporation au cours de la préparation de la solution de trempe. Or la perte d'eau induit une augmentation de sa viscosité et l'augmentation de sa force de gel au refroidissement.

10

Etant donné qu'il est primordial de bien contrôler ces deux paramètres, nous avons choisi de compenser l'eau évaporée, ce qui permet d'avoir une bonne répétabilité des viscosités et forces de gel à la fabrication des capsules.

Ainsi, connaissant la masse totale théorique de la solution de trempe préparée, il suffit donc de mesurer par pesée la masse manquante et de la compenser par ajout d'eau.

15

3.2 Fabrication de films par étalement

3.2.1 Matériel utilisé

Les films sont réalisés à l'aide d'un étaleur automatique (Automatic Film Applicator 1137-SHEEN) permettant un étalement à vitesse contrôlée (40 mm/s), combiné à un étaleur manuel pour chromatographie sur couche mince (DESAGA HEIDELBERG) permettant quant à lui de contrôler l'épaisseur d'étalement (0-2 mm).

20

La solution filmogène est versée dans le réservoir et étalée à l'épaisseur souhaitée. Les supports des films sont des plaques de verre (50 x 20 cm) préalablement recouvertes d'un film adhésif en polychlorure de vinyle (PVC) facilitant le décollement du film.

25

3.2.2 Conditions de réalisation

L'épaisseur finale des films doit ainsi être de 100-110 μm , ce qui nécessite une régulation de l'épaisseur d'étalement.

Toutes les formules n'ayant pas nécessairement les mêmes proportions de matière sèche (MS), ni la même capacité de rétention d'eau à MS constante, l'épaisseur d'étalement pourra donc varier en fonction des produits.

30

Deux gouttes d'un conservateur, le sulfite de sodium, ont été rajoutées à la formulation des échantillons pour garantir leur bonne conservation.

35

3.3 Fabrication de capsules dures par égouttage

Les conditions de fabrication industrielles des capsules ont été reproduites en utilisant des supports servant de moules à la formation des capsules et en élaborant un

système qui permette un égouttage vertical des échantillons suivi de leur pré-séchage à l'horizontale.

- **Le choix des supports**

Les supports retenus sont les supports en téflon et en inox habituellement utilisés
5 au niveau industriel (réalisation coques mâle et femelle).

- **Le système d'égouttage**

Le support est mobile en rotation durant les étapes de plongée, d'égouttage et de séchage des capsules:

- 10 ▶ La vitesse de rotation est fixée à 100 rpm (sur la base des échantillons témoins de gélatine dé-formulée).
- ▶ La rotation est assurée par un système de moteur solidaire d'une tige sur laquelle s'adaptent les supports.
- ▶ La plongée et la remontée des supports se fait par contre manuellement, lentement et sans à-coups.

15

La transition de la verticale à l'horizontale est permise par rotation manuelle du système sur son axe: cette étape permet au produit accumulé en bout de capsule à l'égouttage de se répartir uniformément sur le support.

Les conditions de réalisation des capsules sont résumées dans le tableau 2
20 ci-dessous.

Tableau 2

Etapes du protocole	Conditions opératoires	Matériel
Température de préparation de la solution	70°C +/- 2°C	Bain-marie n°1
Température de la solution de trempe	53 +/- 2°C	Bain-marie n°2
Plongée	Profondeur de plongée : 3 cm +/- 0.5 cm. Atteinte en 3 s.	Support en téflon. Rotation mécanique à 100 rpm. Mouvements manuels.
Temps de trempe	12 s	
Sortie du support	3 s	
Remontée - Egouttage	Remontée lente. Maintien du support 2-3 cm au dessus de la solution.	
	Temps d'égouttage (T_e) variable $T_e \in]T_{e0}, T_{emax} [< 2 \text{ min}$	
Transition horizontale	A T_e En 2s. Rotation 1 min.	

L'épaisseur finale des capsules dépend directement du temps d'égouttage.

Or, l'égouttage est conditionné par la viscosité de la solution associée à sa cinétique de gélification: une solution de forte viscosité et de cinétique de gélification rapide s'égouttera ainsi beaucoup moins qu'une solution peu visqueuse et gélifiant lentement.

5 Entre le moment où l'échantillon est sorti de la solution de trempe (T_{e0}) et celui où plus aucune goutte ne tombe par défaut de produit ou pour cause de gélification (T_{emax}), il est possible de stopper l'égouttage par passage à l'horizontale du système.

3.4 Procédé de séchage

3.4.1 Matériel utilisé

10 Industriellement, le séchage se fait :

- ▶ à quelques degrés au dessus de la température ambiante (22-28°C),
- ▶ à humidité relative (HR) comprise entre 35 et 85%.

Nous avons donc utilisé une étuve ventilée, thermostatée, et régulée en HR (WTP Binder Labotechnik)

15 3.4.2 Conditions de séchage

Les conditions de séchage ont une forte incidence sur l'aspect des capsules (cassant et épaisseur notamment) qui dépend directement de leur teneur en eau. Il est donc primordial de maîtriser l'humidité relative de séchage.

Le séchage est réalisé à 30°C – 40 % HR.

20 Dans le cas des films, il est souvent préconisé de les retirer de leur support PVC avant séchage complet; en effet cela permet à la fois :

- ▶ d'éviter de casser les échantillons du fait de leur éventuelle fragilité après séchage ;
- ▶ d'avoir moins de difficultés à les décoller que quand ils ont fortement
25 adhérents à la plaque.

De la même manière, pour les capsules, il est préférable de les décoller dès que possible de leur support en téflon ou inox. Pour permettre un décollement plus aisé, le support peut être huilé au préalable avec des matières grasses végétales alimentaires.

30 Le temps minimum pour décoller le produit, film ou capsule, de son support est un paramètre important à évaluer car il donne un premier aperçu de sa cinétique de séchage.

Enfin, à HR contrôlée, le séchage est accompli quand la teneur en eau des capsules se stabilise.

35 Les capsules, une fois sèches, sont conditionnées à température ambiante dans des flacons en plastique fermés par bouchon à vis, ce qui permet de conserver leurs propriétés.

Pour les films, une fois secs ils sont conditionnés sous papier d'aluminium entre deux feuilles de papier sulfurisé afin de ne pas coller.

Les propriétés de ces films et capsules sont analysées pendant et après fabrication, de la solution de trempé au produit fini.

Exemple 4: Formulation des capsules témoins

5 4.1 Dé-formulation/re-formulation des capsules du commerce

La méthode de dé-formulation consiste à :

- 1) dissoudre des capsules de gélatine ou d'HPMC de caractéristiques connues dans de l'eau,
- 2) tenter d'obtenir des capsules de mêmes caractéristiques par le procédé fabrication établi en laboratoire.

En effet, les capsules de gélatine et d'HPMC du commerce peuvent être principalement caractérisées par:

- Leur teneur en eau (X_w en %), comprise dans l'intervalle [12-16 %].
- Leur épaisseur (e en μm), comprise dans l'intervalle [100-110 μm].

Nous avons donc tenté d'obtenir des capsules qui présentent des caractéristiques peu différentes, sinon similaires.

- 20 Les conditions opératoires permettant d'obtenir des capsules à base de gélatine et d'HPMC similaires à celles du commerce sont regroupées dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3

Paramètres d'étude	Abréviations	Gélatine	HPMC
Matière sèche	% MS	30 %	30 %
Egouttage	t_e	40 s	40 s
Décollement	t_d	≥ 15 min	≥ 1 h
Séchage	t_s	2-3 h	3-4 h
Epaisseur	e	100-110 μm	
Teneur en eau	X_w	11-12 %	11-12 %

25 4.2 Formulation à partir d'ingrédients du commerce

Comme précédemment, les témoins formulés avec nos ingrédients doivent avoir les mêmes propriétés que les capsules témoins du commerce, notamment concernant aspect, teneur en eau et épaisseur. Les formulations doivent donc s'y conformer.

30 (a) Formulation des capsules dures de gélatine

- *Choix de la gélatine*

Il existe deux types différents de gélatines, les types A et B. Chacune de ces gélatines peut être indépendamment utilisée pour la fabrication de capsules mais on préconise leur association pour optimiser leurs caractéristiques (AUGSBURGER, 1991).

- 5 Deux gélatines de Force Bloom comprise entre 150 et 280 Blooms ont été testées :
- ▶ La gélatine PS 240, appartenant au type A (Pig Skin 240 Blooms).
 - ▶ La gélatine LB 200, appartenant au type B (Limed Bone 200 Blooms).

10 • *Choix de la formulation*

De nombreux essais ayant pour but de terminer la formulation permettant d'obtenir des capsules présentant des caractéristiques les plus proches des capsules du commerce ont été réalisés.

La formulation optimale est présentée dans le tableau 4 ci-dessous. :

15

Tableau 4

Ingrédients	Concentrations en matière sèche (% m/m)	Concentrations en masse totale (% m/m)
PS 240	71,25	21,4
LB 200	23,75	7,1
Glycérol	5	1,5
Volvic®	-	70

20 Le glycérol est le plastifiant le plus utilisé pour la production de capsules dures de gélatine et l'eau minérale permet que la répétabilité des résultats ne soit pas influencée par une qualité changeante de l'eau.

Les teneurs en matière sèche ont été adaptées en fonction des résultats obtenus dans la déformulation des capsules de gélatine.

25 **(b) Formulation des capsules d'HPMC**

• *Choix de l'HPMC*

L'HPMC utilisée est la suivante : METHOCCEL® E15 (DOW CHEMICAL®)
Cette HPMC est agréée par la pharmacopée européenne.

30 • *Choix de la formulation*

Conformément aux essais réalisés pour les capsules de gélatine, des essais similaires ont été réalisés pour les capsules d'HPMC, afin de déterminer la formulation qui permettait d'obtenir des capsules les plus proches de celles du commerce.

Cette formulation est présentée dans le tableau 5 suivant :

5

Tableau 5

Ingrédients	Concentrations en matière sèche (% m/m)	Concentrations en masse totale (% m/m)
Methocel®	79,2	10,3
Glycérol	15,4	2
Gelcarin®	5,4	0,7
Ethanol	-	22
Volvic®	-	65

10 Le gélifiant complémentaire est le même que celui retenu pour la formulation à base d'arabinoxylanes.

Exemple 5 : Formulation des capsules à base d'arabinoxylanes

15 Deux formulations différentes de capsules à base d'arabinoxylanes ont été réalisées et testées :

- Formulation de capsules dures d'AX sans maltodextrine.
- Formulation de capsules dures d'AX avec maltodextrine.

5.1 Formulation de capsules dures d'AX sans maltodextrine

20

5.1.1 : Concentrations testées

Le tableau 6 ci-dessous présente les plages de concentrations testées pour la formulation de capsules dures d'AX sans maltodextrines.

Tableau 6

Ingrédients		Type	Concentrations (% m/m)
Filmogène	AX	Qualité A	9-16
Plastifiant	Glycérol	Anhydre pureté>98%	0-25
Gélifiant	Carraghénanes	GENULACTA® Iota LP60	0,8-2
		GELCARIN® XP 3490	0,9-2,5
	Pectines	GENU® Pectine Type B 150USA SAG Rapid set	1-5
		GENU® Pectine LM 101 AS	
	Gellane	KELCOGEL® LT 100 HA	0,08-0,2
Solvant	Eau	Volvic®	60-80

5 5.1.2 : Dissolution de l'AX

Une quantité inférieure à 15 % (masse totale) d'AX est aisément dissoute dans l'eau (Volvic®) portée à 70°C mais c'est au voisinage des 10% que les capsules sont les plus homogènes.

- 10 Comme pour la gélatine, la forte affinité des AX pour l'eau permet :
- de les pré-solubiliser par introduction rapide en solution,
 - puis de les laisser se solubiliser complètement sous agitation.

15 A la différence de la gélatine et de l'HPMC, les AX ne posent pas de problème de foisonnement de la solution de trempé: l'utilisation d'un anti-moussant n'est donc a priori pas nécessaire industriellement.

5.1.3 : Résultats

Deux formulations ont été retenues :

- 20
- la première, à environ 25% (m/m) de glycérol permet de réaliser des capsules molles d'AX ;
 - la seconde, à 2,4% (m/m) de glycérol donne quant à elle des capsules dures d'aspect homogène et de texture souple.

Ces formulations sont présentées dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7

Formule	Ingrédients	Concentrations en matière sèche (% m/m MS)	Concentrations en masse totale (% m/m)
AX 37% MS 25% Glycérol	AX "A"	26,5	9,8
	Glycérol	66,4	24,6
	Gellane	0,3	0,1
	Gelcarin®	6,8	2,5
	Volvic®	-	63
AX 18.4% MS 2,4% Glycérol	AX "A"	75,6	13,9
	Glycérol	13,3	2,4
	Gelcarin®	11,1	2
	Volvic®	-	81,6

- 5 Remarque : la gomme gellane est ajoutée dans la formule AX 25% de glycérol afin d'augmenter légèrement la viscosité de la solution à chaud.

Nous pouvons donc en conclure que les AX permettent de fabriquer non seulement des capsules dures mais aussi des capsules molles par une formulation simple.

- 10 Comme les témoins principaux de gélatine et d'HPMC, une durée d'égouttage de 30 s permet de fabriquer des capsules dures de 100 µm d'épaisseur.

Les capsules peuvent être détachées de leur support dès 2 h 30-3 h, avec beaucoup de facilité.

- 15 Comme pour les capsules formulées à partir d'HPMC, on peut considérer que le séchage est accompli dès 3-4 h.

La teneur en eau se stabilise autour de 9-10 %, soit en dessous de celle mesurée sur les échantillons témoins (11 % en moyenne): ceci est dû à une plus faible capacité de rétention d'eau de l'association "AX+Gelcarin®" que la gélatine ou l'HPMC.

20 5.1.3 : Conclusion

Les capsules dures, plus préférentiellement étudiées, ont un aspect et une texture en tout point similaires aux témoins de gélatine et d'HPMC. Cependant, la teneur en MS des solutions de trempage est inférieure à celle des témoins, comprise entre 30 et 35 % en masse totale.

La formulation à base d'AX et de Gelcarin® étant mieux définie, nous avons cherché à développer une formule incorporant une quantité supérieure de MS, en introduisant des agents de charge dans la solution.

5.2 Formulation de capsules dures d'AX avec maltodextrine

5.2.1 Mise en oeuvre

Nous avons choisi d'étudier deux formulations de capsules dures, l'une à 10 % de glycérol, l'autre à 12 % pour en comparer les caractéristiques. Le protocole utilisé pour la réalisation de la solution de trempe et la fabrication des capsules est identique pour les trois formules.

Le tableau 8 ci-dessous regroupent les formulations optimales à base d'AX permettant de fabriquer des capsules dures à forte teneur en MS (pourcentages arrondis).

Tableau 8

Formules	Concentrations en matière sèche (% m/m MS)			Concentrations en masse totale (% m/m)		
	AX 3 35% MS	AX 9 32.5% MS	AX 10 32% MS	AX 3 35% MS	AX 9 32.5% MS	AX 10 32% MS
AX "A"	25	25	25,6	8,8	8,1	8,2
Glycérol	12	12	10	4,25	3,9	3,2
Gelcarin®	4	4	4,1	1,4	1,3	1,3
MD DE 19	59	59	60,3	20,65	19,2	19,3
Volvic	-	-	-	65	67,5	68

5.2.2. Résultats

On vérifie bien que les capsules préparées sont voisines en aspect et texture des capsules témoins.

Les résultats obtenus pour l'AX 9 montrent qu'un égouttage de 30 s permet d'obtenir des capsules conformes.

Les résultats sont similaires pour les capsules d'AX 10, les 2 formules différant peu.

Exemple 8 : Mesures de viscosité et de cinétique de gélification des solutions de trempe

8.1 Mesures de viscosité

L'appareil utilisé est le Rhéométrique Scientifique SR 5000. Il s'agit d'un rhéomètre pouvant aussi bien réaliser des mesures en écoulement qu'en oscillations de contraintes (Dynamic Stress Rheometer).

Quel que soit le type de mesure cependant, le mobile utilisé est une géométrie de type plan parallèle de 5cm de diamètre. Par contre, suivant la mesure réalisée, l'entrefer diffère:

- ▶ 0,5 mm pour les mesures en écoulement,
- ▶ 2 mm pour les mesures dynamiques.

8.1.1 Résultats

Les résultats moyens de viscosité sont donnés dans le tableau 9 suivant :

Tableau 9

Echantillons	Viscosité (Pa.s) à $\gamma = 1s^{-1}$	
AX 2 32.5 % MS	Moyenne	3,29
	IC	2,48
AX 3 32 % MS	Moyenne	4,41
	IC	14,90
Gélatine dé-formulée 30 % MS	Moyenne	4,15
	IC	3,5
Gélatine 30 % MS	Moyenne	5,33
	IC	17,5
HPMC dé-formulée 30 % MS	Moyenne	0,76
	IC	0,49
HPMC 13 % MS	Moyenne	1,47
	IC	2,01

Remarque importante : les viscosités mesurées à 40°C donnent un résultat moyen de 900 mPa.s pour l'AX 2. Or, bien que cette valeur ne s'inscrive pas exactement dans les marges données par la bibliographie à cette température, nous avons jugé qu'elles étaient trop larges (1000 et 8000 mPa.s) pour être une référence valable. C'est pourquoi nous avons choisi d'effectuer les mesures à 55°C: cette température étant celle de la solution de trempe, les viscosités pourront être comparées à la réalisation industrielle.

8.1.2 Discussion

Quel que soit le produit considéré, les courbes obtenues sont typiques d'un comportement rhéo-fluidifiant: la viscosité des produits diminue avec l'augmentation de la contrainte.

5 Cependant différents comportements se manifestent selon les compositions, tel que représentés sur les figures 1 à 6.

La viscosité des échantillons de gélatine reste élevée aux faibles gradients de vitesse ($\dot{\gamma}$) tandis que les solutions d'AX et d'HPMC ont une viscosité est assez faible dès les faibles contraintes.

10 Cependant, les solutions d'AX et d'HPMC ont une viscosité qui se stabilise rapidement au contraire des solutions de gélatine.

De plus, on constate que les solutions de gélatine peuvent entrer en régime turbulent dès un gradient de vitesse de 250 s^{-1} (en général au delà de 300 s^{-1}) alors que pour les AX et l'HPMC, les solutions résistent à des gradients de vitesse plus élevés (en
15 général, l'entrée en régime turbulent ne se fait pas avant 600 s^{-1})

Les solutions d'AX et d'HPMC sont donc plus stables aux fortes contraintes que les solutions de gélatine

Le seuil de contrainte au-delà duquel on peut assimiler le comportement des solutions à un comportement newtonien est moins marqué pour les solutions d'AX et
20 d'HPMC que pour les solutions de gélatine. Ceci se manifeste aussi par un indice de gradient tendant vers 1.

Les solutions d'AX et d'HPMC ont un comportement de réaction aux contraintes plus constant que la gélatine.

25 Les mesures réalisées sur la gélatine dé-formulée et l'AX 9 ont été répétées neuf fois tandis que seulement trois à six répétitions ont été réalisées pour les autres échantillons : ceci explique des intervalles de confiance plus larges.

Par ailleurs, cet intervalle de confiance est très important pour l'HPMC dont nous avons élaboré la formulation (HPMC 35 %). Ceci s'explique par une augmentation de la
30 viscosité de la solution au fil des mesures beaucoup plus importante que pour les autres échantillons. Ce phénomène peut s'expliquer par une évaporation de l'éthanol.

Globalement on mesure donc une viscosité des solutions de trempé à 55°C voisine pour nos différents produits: elle s'échelonne entre 500 et 900 mPa.s.

35 Les échantillons d'AX ont toutefois une viscosité sensiblement inférieure à celle des solutions de gélatine: si l'on considère nos mesures les plus répétables (AX 9 comparé à la gélatine dé-formulée) ces viscosités sont de 600-800 mPa.s pour l'AX contre 700-900 mPa.s pour la gélatine.

En parallèle, nous avons aussi étudié les cinétiques de gélification de nos solutions.

8.2 Cinétiques de gélification

5 Par définition, deux paramètres sont évalués par mesure des cinétiques de gélification:

- le temps moyen de gélification des solutions,
- la température à laquelle se fait cette gélification.

8.2.1 Temps et températures de gélification

10 Ces mesures ont été réalisées sur Rhéométrics sur l'ensemble des échantillons. Les figures 1 et 2 représentent respectivement les temps moyens et les températures moyennes de gélification.

Les figures 3 à 8 représentent les profil de gélification en fonction du temps pour chacune des compositions testées.

15

8.2.3 Discussion

Les conditions de refroidissement étant similaires à la réalisation des capsules et en mesures au Rhéométrics, on vérifie bien une analogie entre la mesure du temps de début de gélification et celle du temps maximal d'égouttage : en effet, à la réalisation des capsules, on peut laisser s'égoutter les solutions d'HPMC et de gélatine un peu moins de 2 minutes tandis que les solutions d'AX ne s'égouttent plus au bout de 50 s, ce qui est mesuré ici.

25 La cinétique de refroidissement étant la même pour tous les échantillons, nous obtenons donc en parallèle une température de gélification plus élevée pour les solutions d'AX que pour les témoins.

30 On peut mesurer une force de gel (G') maximale plus forte pour nos solutions d'AX que pour les témoins (20 à 40 000 Pa contre 10-20 000 pour les témoins dé-formulés notamment). Cependant, nos gels d'AX, formés plus rapidement que ceux de gélatine ou d'HPMC, mettent plus de temps à se stabiliser à température ambiante ce qui explique une re-diminution du G': la force de gel se stabilise au bout de 5 minutes à 25°C autour des mêmes valeurs que pour les témoins soit 10 à 20 000 Pa.

35 8.3 Conclusion

Nous avons ainsi pu fabriquer des capsules à base d'AX qui ont les mêmes propriétés d'aspect, de texture et d'épaisseur que les témoins du commerce.

Le procédé de réalisation est alors sensiblement identique: seule la durée d'égouttage nécessaire à la fabrication de capsules d'épaisseur standard est légèrement plus faible pour les solutions d'AX, les autres paramètres de fabrication restant inchangés.

5 Cette différence s'explique par une viscosité plus faible des solutions d'AX par rapport aux solutions témoins. Par ailleurs, cette faible viscosité est compensée par une cinétique de gélification nettement plus élevée, qui peut nettement être améliorée en jouant sur le pouvoir de gélification du gélifiant utilisé.

10 La formulation de nos produits étant optimisée pour une épaisseur standard des capsules, nous avons alors cherché à compléter cette optimisation sur le critère de teneur en eau.

Exemple 9 : Comparaison des propriétés mécaniques et de dissolution des capsules dures

15

Nous avons logiquement choisi de continuer à caractériser les capsules obtenues par les formules AX 9 et AX 10, pour lesquelles l'étude a été la plus approfondie.

Les propriétés mécaniques et de dissolution de ces capsules ont été mesurées et, dans certains cas, comparer avec celles des capsules témoins de gélatine et d'HPMC par l'étude à la fois de capsules et de films.

20

9.1 Propriétés mécaniques

L'étude a été réalisée sur des films réalisés par étalement à partir des solutions de trempé à 70°C.

25 De la même manière que nous avons établi pour chaque formule quelle durée d'égouttage permet d'obtenir une épaisseur standard des capsules, nous avons cherché quelle épaisseur d'étalement permet de fabriquer des films d'épaisseur standard.

9.1.1 Les épaisseurs d'étalement permettant la standardisation de l'épaisseur des films après séchage

30 Nous avons cherché à utiliser des épaisseurs d'étalement permettant d'obtenir après séchage des épaisseurs équivalentes aux standards pour les capsules, soit des épaisseur comprise entre 100 et 110 µm.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 10 suivant :

Tableau 10

Echantillons	AX 9 32.5% MS	AX 10 32% MS	Gélatine dé-formulée 30% MS	Gélatine 30% MS	HPMC dé-formulée 30% MS	HPMC 13% MS
Epaisseurs						
Epaisseur à l'étalement (μm)	600-700	650-750	600	600-700	600-700	1250-1500
Epaisseur après séchage (μm)	100-120	100-130	105-110	100-115	100-115	100-130

- 5 En moyenne, les films obtenus ont une épaisseur de 110-115 μm . Seuls les films à base d'HPMC à 13% de MS présentent une épaisseur après séchage comprise entre 100 et 130 μm .

9.1.2. Les Propriétés mécaniques des films

- 10 A partir des films obtenus, nous avons donc réalisé des mesures de propriétés mécaniques sur l'Instron 1122.

Les résultats sont présentés dans le tableau 11 suivant :

15

Tableau 11

Paramètres Echantillons	Résistance rupture (N)		Elasticité (N.s^{-1})		Déformation (%)	
	Moyenne	I.C.	Moyenne	I.C.	Moyenne	I.C.
AX 9 32.5 % MS	31	3	18	2	5,2	1,3
AX 10 32 % MS	62	11	56	9	4	0,4
HPMC 13 % MS	-	-	50	7	17,0	4,2
Gélatine 30 % MS	-	-	125	6	1,7	0,8
Gélatine dé-formulée 30 % MS	-	-	103	23	1,2	0,2
HPMC dé-formulée 30 % MS	-	-	118	6	1,5	0,4

- 20 On constate que l'élasticité du film à base d'AX 10 est meilleure que celle du film à base d'HPMC du commerce. Par contre, elle est moins bonne que celle des films à base de gélatine.

La déformation du film à base d'AX 10 est par contre meilleure que celle des films à base de gélatine et de d'HPMC dé-formulée. Elle est par contre inférieure à la

déformation du film à base d'HPMC du commerce. Or, il est important de noter que ce dernier a une épaisseur de 130 μm , ce qui peut expliquer qu'il possède une aussi grande capacité de déformation.

5 9.1.3 Conclusion

Il serait intéressant de réaliser des mesures à la bonne épaisseur de film sur l'échantillon d'HPMC 13% MS, formulé selon le même mode que nos échantillons d'AX (la maltodextrine en moins). En effet, les résultats obtenus en élasticité à 130 μm sont faiblement supérieurs à ceux obtenus pour l'AX 10 à 115 μm . Il est donc possible que ces
10 nouvelles mesures donnent des résultats voisins de ceux obtenus pour l'AX 10.

9.2. Cinétiques de désintégration et de dissolution

Les premières mesures réalisées montrent que les capsules réalisées à base d'AX
15 satisfont au dissolutest et ont par ailleurs de meilleures propriétés de dissolution que les capsules gélatines.

Conclusion :

Les arabinoxylanes constituent donc des substituts de choix pour la production
20 industrielle de capsules dures pharmaceutiques.

En effet, nous avons pu définir une formulation à partir d'ingrédients naturels d'origine végétale, reposant sur l'association d'arabinoxylanes et d'un gélifiant, le Gelcarin® : cette formulation permet d'obtenir des capsules dures pour un taux de matière sèche et selon un procédé identiques à ceux utilisés pour les échantillons du commerce.

25 Ces capsules présentent des caractéristiques voisines des témoins industriels.

Les capsules obtenues ont un aspect, une texture et des dimensions après séchage voisines des valeurs industrielles standards.

Pour la texture souhaitée, leur teneur en eau se stabilise autour de 9 %, soit une valeur inférieure aux valeurs industrielles usuelles mais à laquelle les capsules de gélatine
30 et d'HPMC sont habituellement cassantes. Cette propriété est intéressante pour le comportement à la conservation.

Enfin, il est notable que nos capsules ont des propriétés de dissolution meilleures que la gélatine. Dans ce cadre, leurs propriétés mécaniques peuvent être améliorées par
35 augmentation de leur épaisseur.

La facilité avec laquelle des capsules molles peuvent être réalisées à partir d'arabinoxylanes présage de l'excellente qualité des capsules dures que l'on pourra obtenir en travaillant de manière plus approfondie sur le procédé et en développant la formulation mise au point.

REVENDICATIONS

1. Composition filmogène pour la fabrication de capsules, caractérisée en ce qu'elle comprend essentiellement :

- 5 - au moins un composé du type hétéroxylane,
- au moins un agent plastifiant, et
- au moins un gélifiant.

10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'hétéroxylane est l'arabinoxylane.

15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent plastifiant est de préférence choisi dans le groupe des composés (poly)hydroxylés, et plus préférentiellement encore dans le groupe comprenant le glycérol, le sorbitol, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, le maltitol, la triacétine ou leurs mélanges.

20 4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le gélifiant est sélectionné dans le groupe comprenant les carraghénanes (κ et ι carraghénanes), la gomme gellane, les pectines ou leurs mélanges.

25 5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- de 20 à 99 % en poids sec d'hétéroxylane,
- de 5 à 40 % en poids sec d'agent plastifiant et
- 25 - de 0,1 à 20 % en poids sec de gélifiant.

30 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent de charge.

35 7. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'agent de charge est pris dans le groupe comprenant les glucides, tels que le saccharose, le fructose, l'amidon, la cellulose, les maltodextrines, les farines céréalières et non céréalières, les charges minérales telles que les sels de calcium, de sodium ou de potassium ou leurs mélanges, et de préférence une maltodextrine présentant une valeur de Dextrose Equivalent de 5 à 40.

8. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0 à 70 % en poids sec d'agent de charge.

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit ou lesdits composés du type hétéroxylane sont préférentiellement extraits de sons de maïs, de seigle, de riz ou de leurs mélanges.

5

10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit ou lesdits composés du type hétéroxylane ont préférentiellement une masse molaire comprise entre 100 000 et 300 000 g/mole.

10

11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un additif ou un mélange d'additifs choisis parmi :

- les colorants, notamment choisis dans le groupe constitué par l'oxyde de titane, l'oxyde de fer, le bleu patenté, le jaune de quinoléine, le jaune orangé S, le rouge de cochenille A ou la chlorophylline complexe cuivrique,
- 15 - les antioxydants tels que l'acide ascorbique, le tocophérol, le butylhydroxyanisol (BHA) ou le butylhydroxytoluène (BHT).

12. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle comprend :

20

- entre 0 et 3 % en poids sec de colorant et/ou,
- entre 0 et 3 % en poids sec d'antioxydant.

13. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution, de préférence aqueuse.

25

14. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle comprend de 25 à 80 % en poids d'eau.

15. Utilisation de la composition selon l'une des revendications 1 à 14, pour la

30

16. Film obtenu à partir de la composition selon l'une des revendications 1 à 14 ou selon l'utilisation conformément à la revendication précédente.

35

17. Film selon la revendication précédente, caractérisé en ce qu'il présente les propriétés mécaniques suivantes :

- résistance à la rupture comprise entre 30 et 250 N,
- élasticité comprise entre 20 et 120 N.s⁻¹,

- déformation comprise entre 2 et 20 %.

18. Capsule obtenue à partir d'une composition selon l'une des revendications 1 à 14 ou d'un film selon l'une des revendications 16 ou 17.

5

19. Capsule molle, caractérisée en ce qu'elle comporte :

- entre 60 et 99 % en poids sec d'au moins un hétéroxylane,
- entre 5 et 40 % en poids sec d'au moins un plastifiant,
- entre 0,1 et 20 % en poids sec d'au moins un gélifiant,
- entre 0 et 70 % d'au moins un agent de charge.

10

20. Capsule dure, caractérisé en ce qu'elle comporte :

- entre 20 et 90 % en poids sec d'au moins un hétéroxylane,
- entre 10 et 30 % en poids sec d'au moins un plastifiant,
- entre 5 et 20 % en poids sec d'au moins un gélifiant,
- entre 0 et 70 % en poids sec d'au moins un agent de charge.

15

1/7

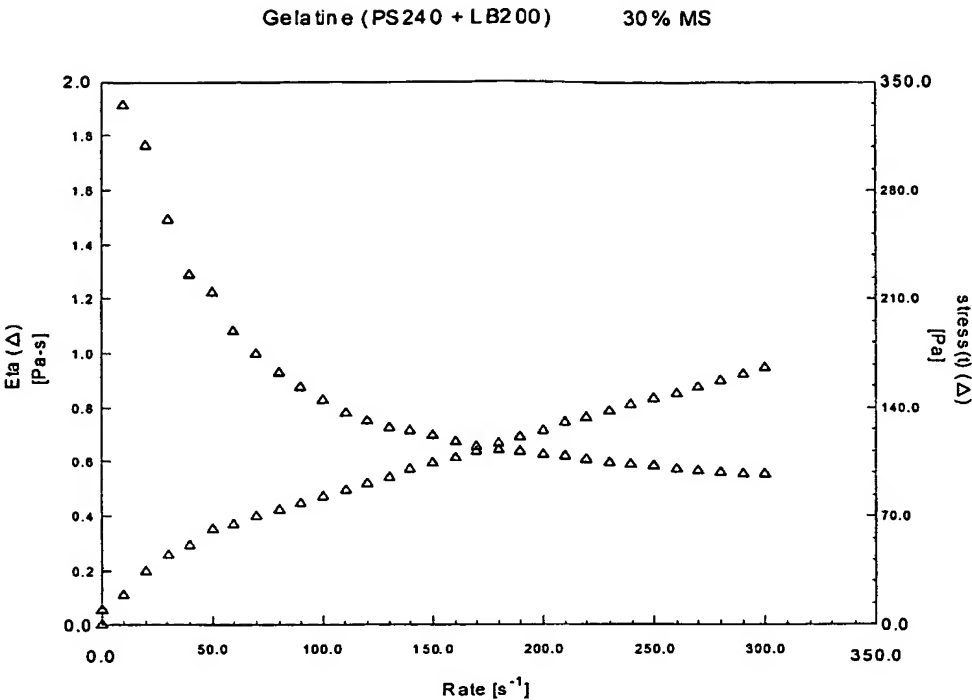


FIG. 1

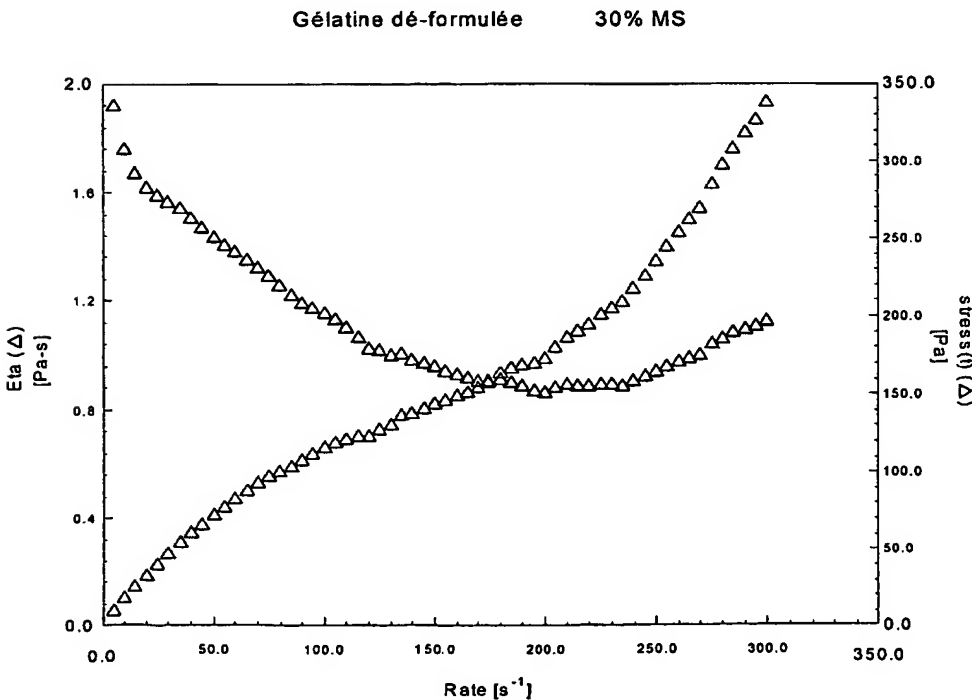


FIG. 2

2/7

HPMC dé-formulée 30% MS

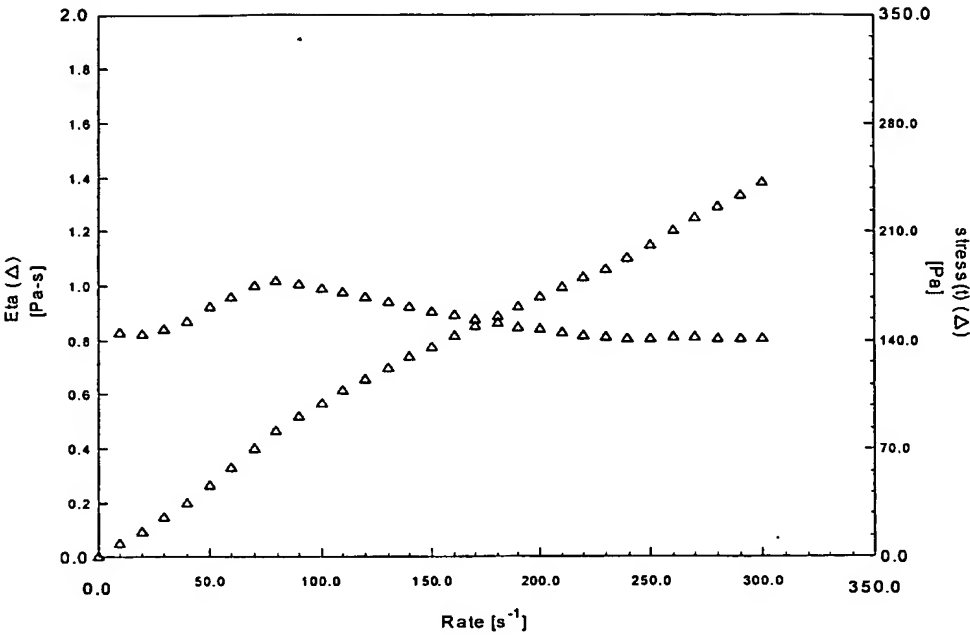


FIG. 3

HPMC 35% MS

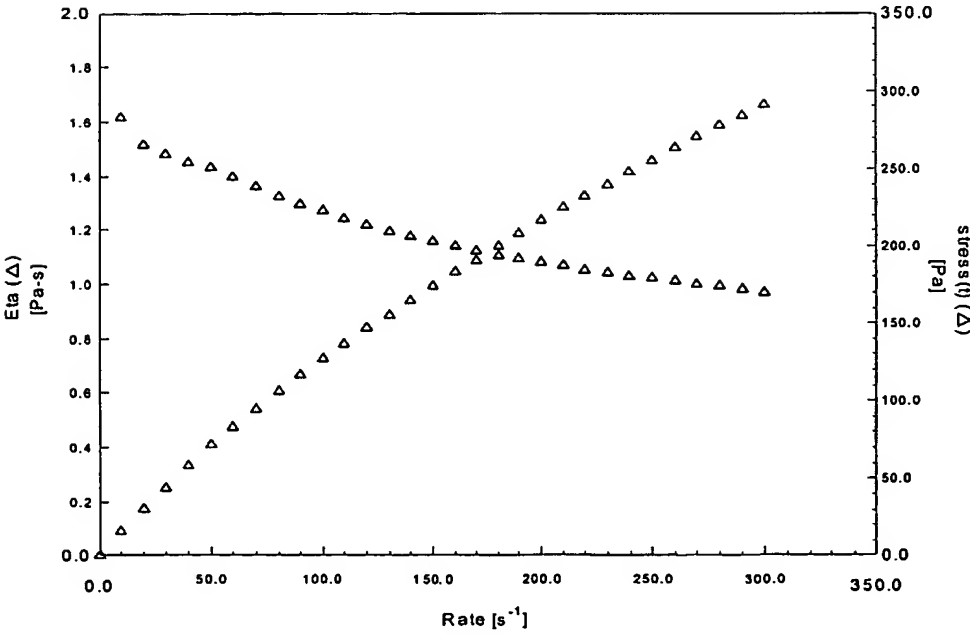


FIG. 4

3/7

HPMC 35% MS

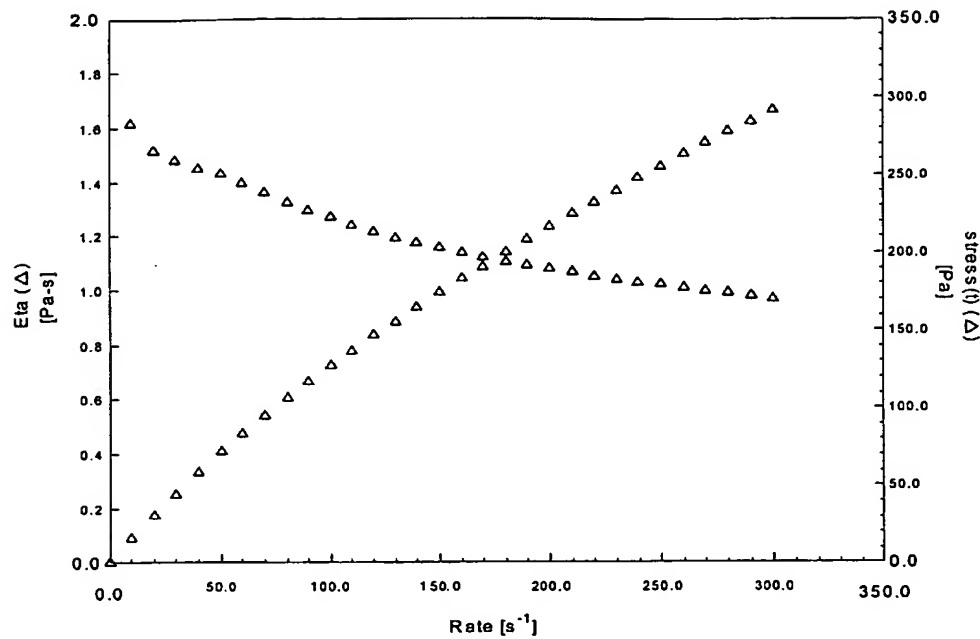


FIG. 5

AX 10 32% MS

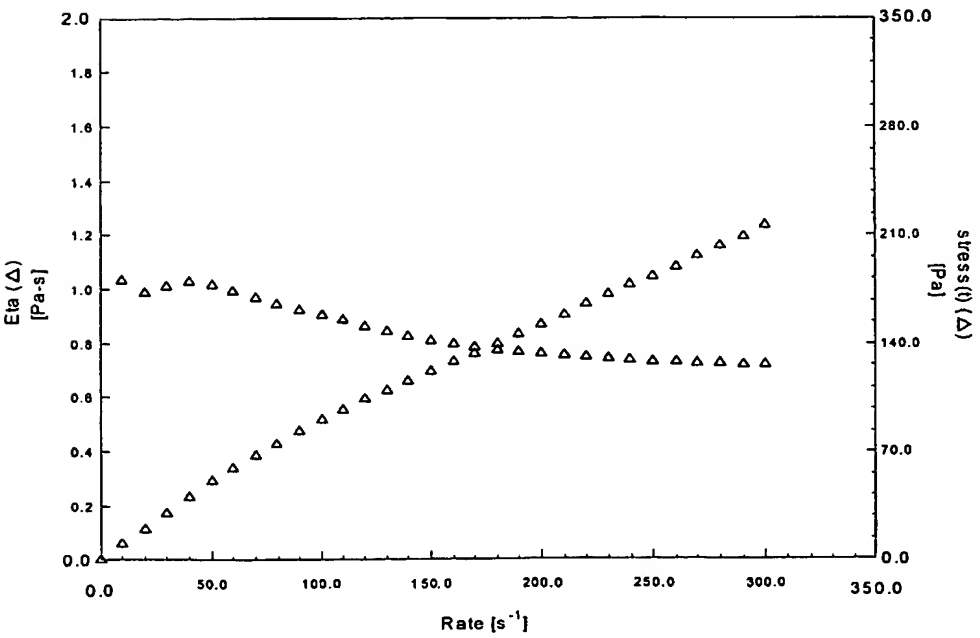


FIG. 6

4/7

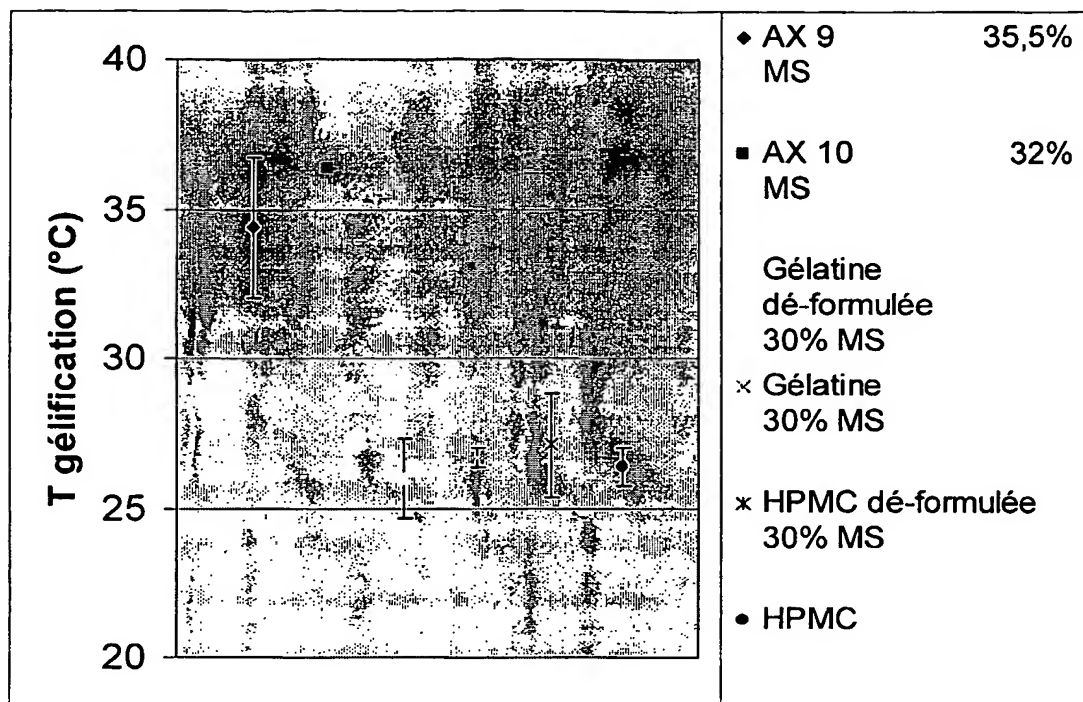


FIG. 7

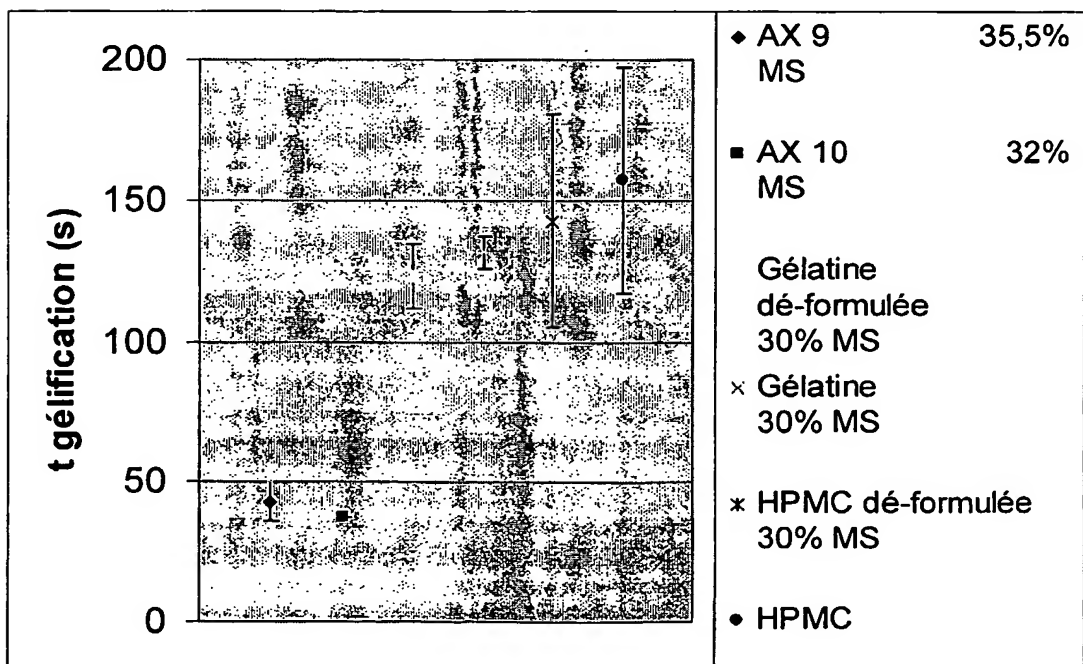


FIG. 8

5/7

AX 9 32.5% MS

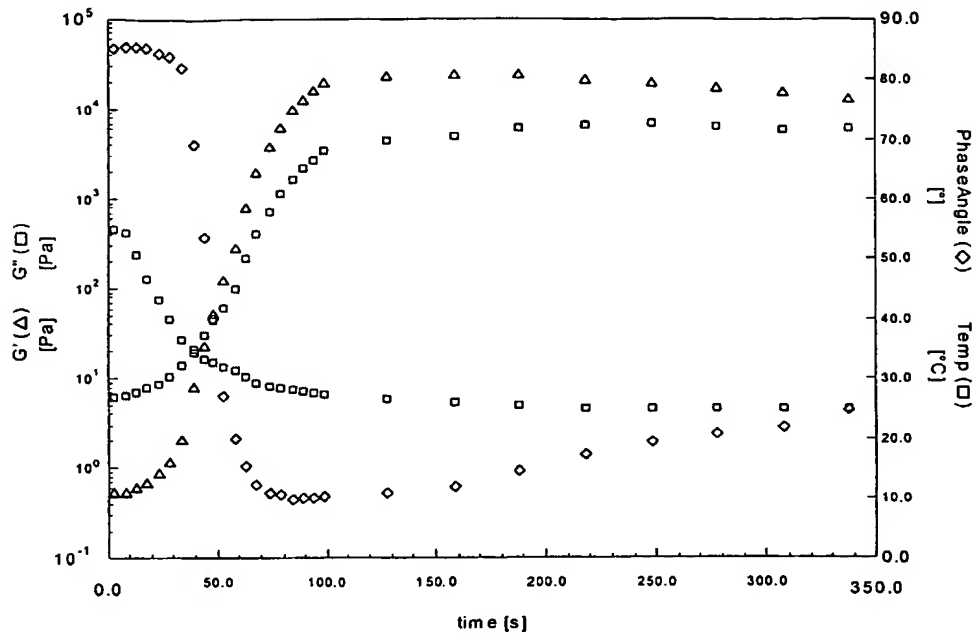


FIG. 9

AX 10 32% MS

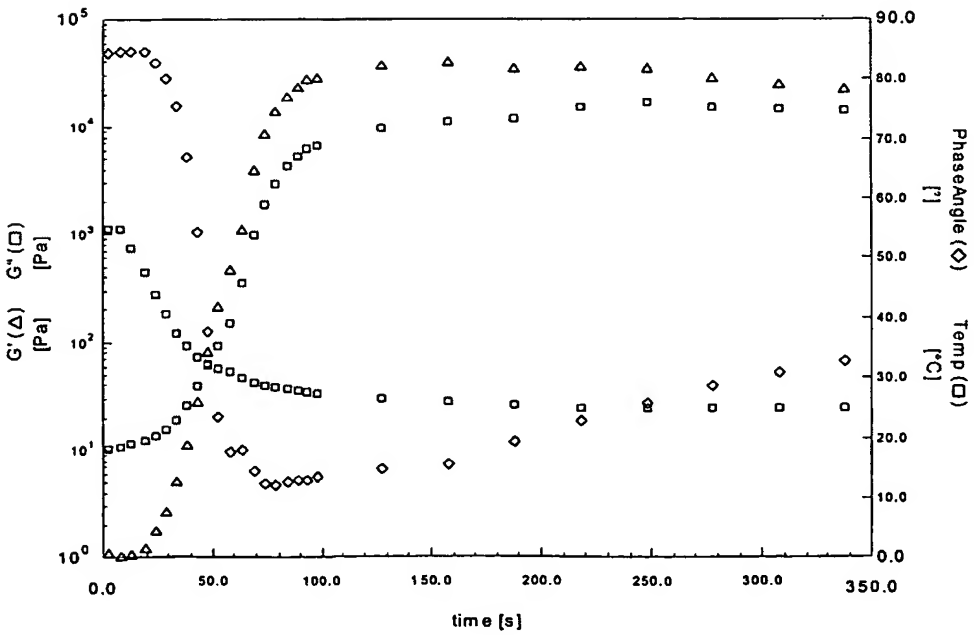


FIG. 10

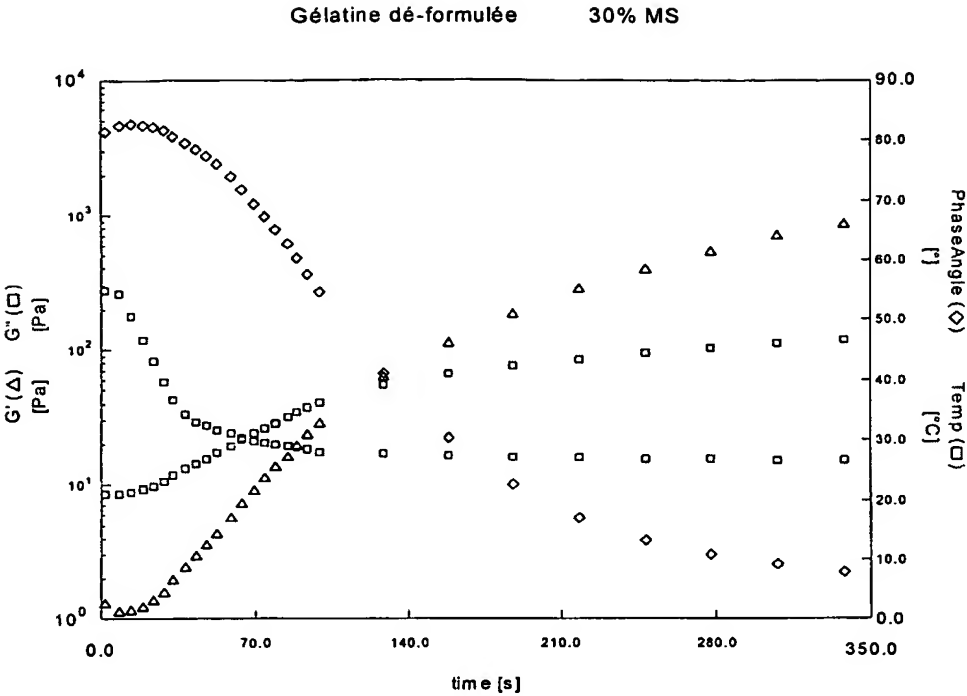


FIG. 11

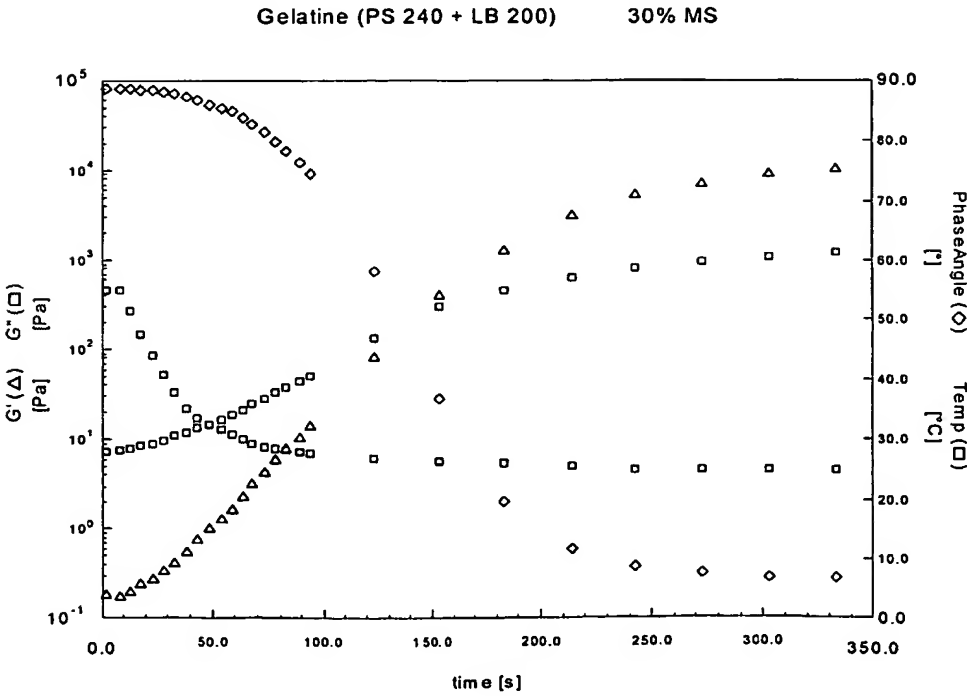


FIG. 12

7/7

HPMC Dé-formulée 30% MS

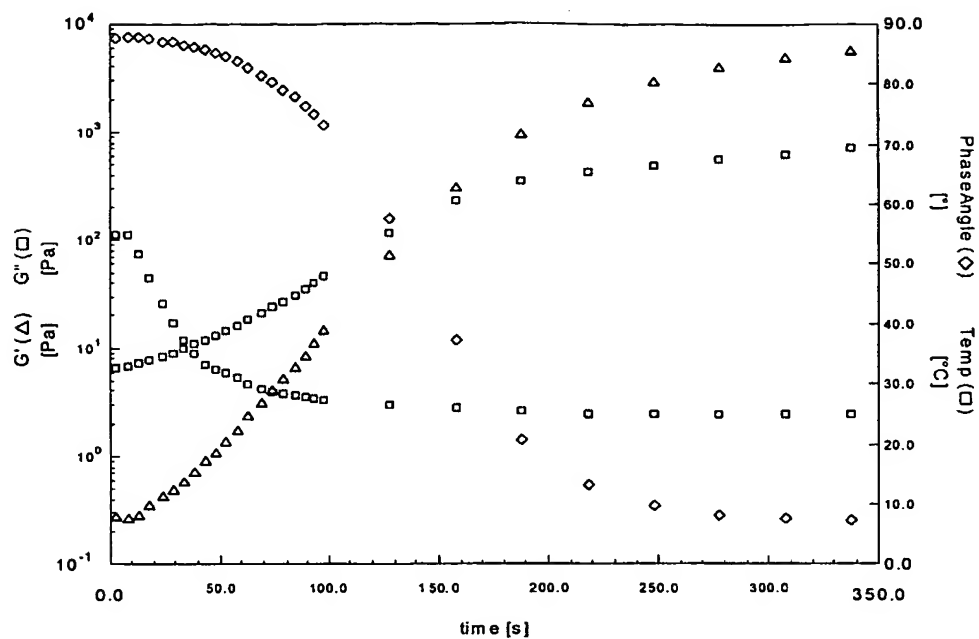


FIG. 13

HPMC 13% MS

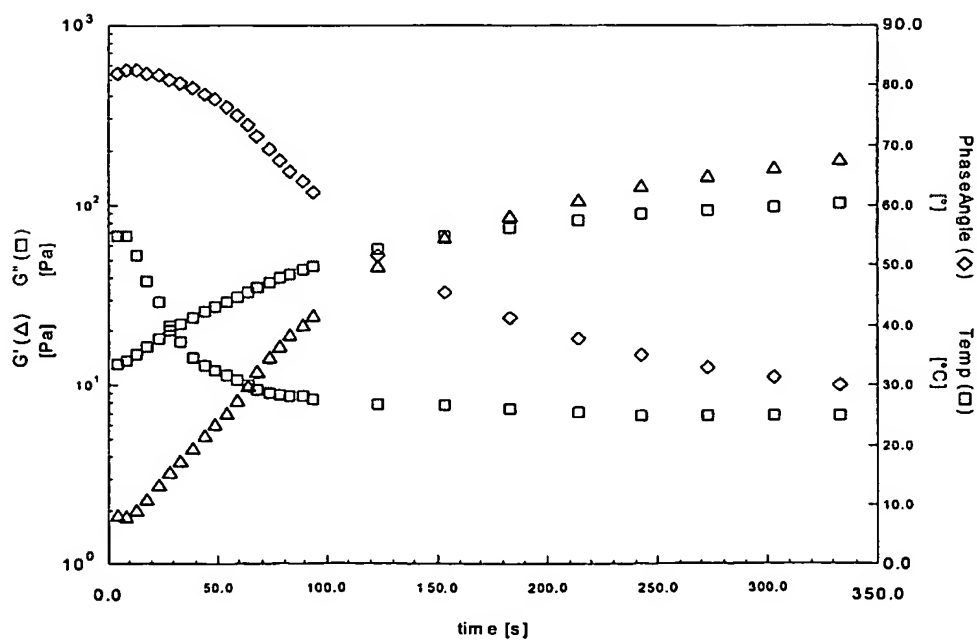


FIG. 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: I Application No

PCT/FR 02/04565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08L5/14 C09D105/14 C08J5/18 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C08J C08L C09D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 506 650 A (ZENZ HELMUT) 30 September 1992 (1992-09-30) page 2, line 43 - line 58 examples 2,5 claims ---	1,3,6-8, 11-16
A	EP 0 612 789 A (SORGHO AGRO-INDUSTRIEL ET PAPETIER S.A.I.S.) 31 August 1994 (1994-08-31) column 2, line 17 -column 3, line 30 column 5, line 18 - line 36 ---	1-3,5, 13-20
A	EP 1 029 539 A (SHIONOGI QUALICAPS CO. LTD) 23 August 2000 (2000-08-23) page 2, line 51 -page 3, line 20 --- -/--	1,4,5, 11-16, 18,20



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 2003

Date of mailing of the international search report

10/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 02/04565

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200116 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 2001-159628 XP002242627 & WO 01 07016 A (FUJI SEIYU KK), 1 February 2001 (2001-02-01) abstract ---	1, 18, 19
P, X	WO 02 06411 A (ULICE) 24 January 2002 (2002-01-24) page 1, line 9 - line 16 page 2, line 25 - line 26 page 3, line 6 - line 12 page 4, line 4 - line 6 page 4, line 14 - line 18 page 6, line 13 - line 15 page 6, line 25 - line 26 page 6, line 32 - page 7, line 27 claims ---	1-3, 5-15, 18
A	WO 98 41547 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 24 September 1998 (1998-09-24) page 1, line 15 - line 19 page 7, line 36 - page 8, line 15 page 11, line 17 - line 38 page 13, line 6 - line 12 examples 4, 13 claims -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/FR 02/04565

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 506650	A	30-09-1992	AT 397505 B	25-04-1994
			AT 65791 A	15-09-1993
			DE 59206928 D1	26-09-1996
			EP 0506650 A2	30-09-1992
EP 612789	A	31-08-1994	FR 2701956 A1	02-09-1994
			EP 0612789 A1	31-08-1994
EP 1029539	A	23-08-2000	JP 2000237284 A	05-09-2000
			EP 1029539 A1	23-08-2000
WO 0107016	A	01-02-2001	JP 2001039863 A	13-02-2001
			WO 0107016 A1	01-02-2001
WO 0206411	A	24-01-2002	FR 2811998 A1	25-01-2002
			AU 7759601 A	30-01-2002
			WO 0206411 A1	24-01-2002
WO 9841547	A	24-09-1998	AU 747863 B2	23-05-2002
			AU 6766798 A	12-10-1998
			CN 1251111 T	19-04-2000
			EP 0968233 A1	05-01-2000
			US 6482430 B1	19-11-2002
			WO 9841547 A1	24-09-1998
			ZA 9802401 A	20-09-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/04565

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C08L5/14 C09D105/14 C08J5/18 A61K9/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K C08J C08L C09D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 506 650 A (ZENZ HELMUT) 30 septembre 1992 (1992-09-30) page 2, ligne 43 - ligne 58 exemples 2,5 revendications	1,3,6-8, 11-16
A	EP 0 612 789 A (SORGHO AGRO-INDUSTRIEL ET PAPETIER S.A.I.S.) 31 août 1994 (1994-08-31) colonne 2, ligne 17 -colonne 3, ligne 30 colonne 5, ligne 18 - ligne 36	1-3,5, 13-20
A	EP 1 029 539 A (SHIONOGI QUALICAPS CO. LTD) 23 août 2000 (2000-08-23) page 2, ligne 51 -page 3, ligne 20	1,4,5, 11-16, 18,20
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 mai 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/06/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema ernationale No

PCT/FR 02/04565

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200116 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 2001-159628 XP002242627 & WO 01 07016 A (FUJI SEIYU KK), 1 février 2001 (2001-02-01) abrégé</p> <p>----</p>	1, 18, 19
P, X	<p>WO 02 06411 A (ULICE) 24 janvier 2002 (2002-01-24) page 1, ligne 9 - ligne 16 page 2, ligne 25 - ligne 26 page 3, ligne 6 - ligne 12 page 4, ligne 4 - ligne 6 page 4, ligne 14 - ligne 18 page 6, ligne 13 - ligne 15 page 6, ligne 25 - ligne 26 page 6, ligne 32 - page 7, ligne 27 revendications</p> <p>---</p>	1-3, 5-15, 18
A	<p>WO 98 41547 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 24 septembre 1998 (1998-09-24) page 1, ligne 15 - ligne 19 page 7, ligne 36 - page 8, ligne 15 page 11, ligne 17 - ligne 38 page 13, ligne 6 - ligne 12 exemples 4, 13 revendications</p> <p>-----</p>	1-20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar ternaionale No

PCT/FR 02/04565

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 506650	A	30-09-1992	AT 397505 B	25-04-1994
			AT 65791 A	15-09-1993
			DE 59206928 D1	26-09-1996
			EP 0506650 A2	30-09-1992
EP 612789	A	31-08-1994	FR 2701956 A1	02-09-1994
			EP 0612789 A1	31-08-1994
EP 1029539	A	23-08-2000	JP 2000237284 A	05-09-2000
			EP 1029539 A1	23-08-2000
WO 0107016	A	01-02-2001	JP 2001039863 A	13-02-2001
			WO 0107016 A1	01-02-2001
WO 0206411	A	24-01-2002	FR 2811998 A1	25-01-2002
			AU 7759601 A	30-01-2002
			WO 0206411 A1	24-01-2002
WO 9841547	A	24-09-1998	AU 747863 B2	23-05-2002
			AU 6766798 A	12-10-1998
			CN 1251111 T	19-04-2000
			EP 0968233 A1	05-01-2000
			US 6482430 B1	19-11-2002
			WO 9841547 A1	24-09-1998
			ZA 9802401 A	20-09-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.